

Réactions en cascade catalysées par des complexes du palladium

Nouvelles stratégies pour la chimie combinatoire

Geneviève Balme*¹ directrice de recherche CNRS, **Didier Bouyssi***² maître de conférences, **Nuno Monteiro***³ chargé de recherche CNRS

Summary : *Palladium-mediated cascade reactions : new strategies for combinatorial chemistry*

The urgent need for new bioactive molecules has prompted the search for new strategies that allow the efficient generation of large numbers of structurally diverse organic compounds targeted at the agrochemical and pharmaceutical industries.

Among them, palladium-mediated multicomponent cascade reactions offer major opportunities for the design of innovative multireaction « one pot » processes. The new methodologies enable a combination of complexity and diversity to be achieved that is not available by conventional chemistry.

Mots clés : *Chimie combinatoire, catalyse, processus en cascade, réactions multi-composants.*

Key-words : *Combinatorial chemistry, catalysis, cascade process, multicomponent reactions.*

La chimie combinatoire occupe aujourd'hui une place importante dans la découverte de nouvelles molécules bio-actives. En effet, la recherche de nouvelles têtes de série ou « hits » par les sociétés pharmaceutiques et agrochimiques est actuellement basée sur l'évaluation de tests biologiques du plus grand nombre de molécules. Afin d'alimenter les tests de criblage, de nouvelles stratégies doivent être développées permettant de créer rapidement des banques ou bibliothèques de composés analogues, généralement de petites molécules de grande diversité chimique et présentant une certaine originalité vis-à-vis des molécules commerciales.

La mise au point de nouvelles voies d'accès rapides, simples et efficaces à des systèmes complexes et variés a tou-

jours été un des objectifs majeurs du chimiste organicien. Parmi celles-ci, les réactions en cascade [1], appelées également réactions tandem ou domino, constituent d'élégantes méthodes de synthèse permettant de créer plusieurs liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome en une seule opération. Compte tenu de leur potentiel en chimie combinatoire, la découverte de nouvelles réactions tandem ou domino, principalement pour la synthèse de composés hétérocycliques, présente donc un intérêt croissant. Dans ce contexte, les remarquables potentialités des réactions initiées par des métaux de transition avaient déjà été exploitées dès le début des années 80 [2]. Parmi les métaux de transition, le palladium

occupe une place de choix pour la formation de liaison carbone-carbone selon différentes réactions de couplage dont la plupart seraient impossibles par les voies de la chimie classique. La première étape, commune à la plupart de ces réactions, est une addition oxydante d'un halogénure ou triflate insaturé sur le palladium zérovalent (*figure 1*). L'intermédiaire ainsi formé peut alors réagir :

- soit avec des dérivés du bore, du zinc, du cuivre, du silicium, de l'étain ou de l'aluminium (réaction de Suzuki, Negishi, Sonogashira, Stille) [3]. L'étape de transmétallation est suivie d'une étape d'élimination réductrice conduisant au produit de couplage et régénérant le catalyseur.

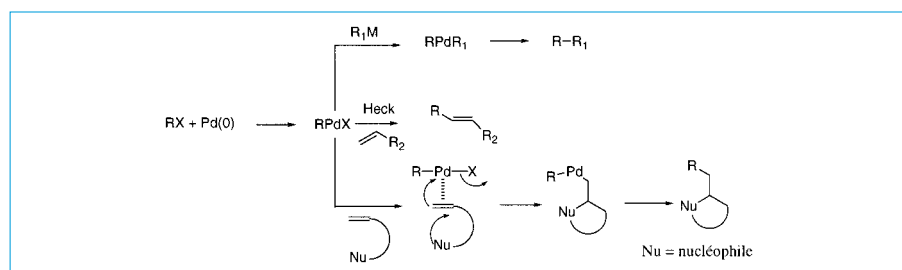


Figure 1.

* Université Claude Bernard Lyon I, Laboratoire de chimie organique 1, UMR CNRS 5622, CPE, bât. 308, 43, bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex. Tél. : 04.72.43.14.16. Fax : 04.72.43.12.14.

¹ balme@univ-lyon1.fr

² bouyssi@univ-lyon1.fr

³ monteiro@univ-lyon1.fr

- soit avec des alcènes (réaction de Heck) [4]. Dans ce cas, une *syn* insertion de la double liaison sur l'intermédiaire organopalladié est alors suivie d'une *syn* β -élimination d'hydrure de palladium.

- soit avec des dérivés éthyléniques ou acétyléniques comportant un carbo- ou hétéronucléophile [5]. Le complexe organopalladié joue ici le rôle d'agent d'activation de l'insaturation vis-à-vis de l'attaque du nucléophile. Cette cyclisation « tandem » se déroule ici selon un processus de *trans* addition de « type Wacker » et est suivie d'une élimination réductrice régénérant le catalyseur.

Ces réactions, permettant l'accès à de nombreux dérivés carbocycliques et hétérocycliques en une seule étape et avec un fort degré de régio- et stéréosélectivité, connaissent actuellement un grand essor. En effet, les contraintes récentes imposées par le respect de l'environnement (économie de matière, d'énergie, procédés propres...) s'ajoutant aux problèmes posés par la création de banques de molécules non peptidiques incitent au développement de nouvelles méthodologies de synthèse, et les réactions en cascade réalisées en présence d'un catalyseur répondent parfaitement à ces exigences.

Réactions en cascade catalysées par le palladium

Le champ d'application de la réaction de Heck, connue depuis 1968, s'est considérablement élargi à la fin des années 1980, grâce aux travaux pionniers de plusieurs groupes [6]. Ces différents auteurs ont en effet montré que l'insertion d'un complexe organopalladié, réalisée sur une insaturation convenablement choisie, pouvait conduire à la formation d'un nouvel intermédiaire métallé ayant une durée de vie suffisamment longue pour être engagé dans de nouvelles réactions de couplage, créant ainsi une liaison carbone-carbone ou carbone hétéroatome supplémentaire (figure 2).

Ce principe a permis la réalisation de nouvelles combinaisons multiples de plusieurs réactifs plus communément appelées réactions multi-composants et est à la base de la plupart des réactions

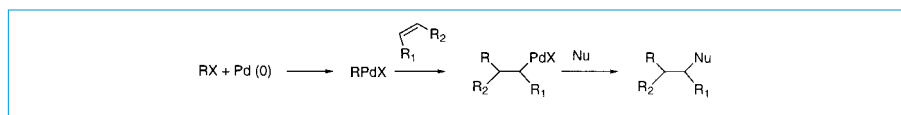


Figure 2.

en cascade palladocatalysées que l'on voit paraître dans la littérature. Parallèlement à ces travaux, une nouvelle méthode de cyclisation catalysée par le palladium s'est développée permettant la synthèse en une seule étape de composés de structures très variées. La grande diversité de nucléophiles et de précurseurs de complexes organopalladiés qui peuvent être mis en jeu dans cette réaction dite de « type Wacker » en fait un nouvel outil très performant particulièrement adapté à la synthèse rapide de composés analogues principalement hétérocycliques. La synthèse de nombreuses énolactones à partir de composés commerciaux montre le potentiel synthétique de cette nouvelle réaction [7] (figure 3).

S'ajoutant à toutes ces réactions domino pallado-catalysées, de nouvelles réactions multi-étapes en une seule opération ont été récemment développées, les différents partenaires mis en jeu réagissant dans des étapes réactionnelles dont une seule peut être catalysée par le palladium (par exemple réaction de Heck suivie *in situ* d'une réaction de Diels-Alder).

Le développement de ces réactions pour la production de bibliothèques de molécules nécessitent, cependant, que plusieurs critères soient respectés :

- les différents partenaires mis en jeu dans ces réactions doivent être commerciaux ou aisément accessibles et capables d'apporter une grande diversité au sein des composés synthétisés ;

- la réaction doit être générale, facile à mettre en œuvre et permettre une isolation rapide des produits d'arrivée en évitant les étapes fastidieuses de purification. L'idéal serait d'optimiser la

réaction en solution homogène de manière à limiter la formation de sous-produits et l'utilisation d'excès de réactifs. Ceci étant rarement réalisable, il est apparu judicieux de transposer la réaction sur phase solide permettant ainsi d'isoler les produits désirés par simple filtration [8]. Enfin, une approche complémentaire en phase liquide consiste à piéger sélectivement, en fin de réaction, le ou les réactifs en excès et éventuellement les sous-produits de la réaction par l'utilisation de résines fonctionnalisées ou « scavengers » [9].

Les quelques exemples présentés ci-dessous vont tenter d'illustrer les différentes possibilités qu'offrent ces réactions palladocatalysées pour la chimie combinatoire.

Réactions de type Heck

Lorsque la réaction de Heck est réalisée sur des substrats ne permettant pas une terminaison classique du cycle catalytique par une *syn* β -élimination d'hydrure de palladium, une nouvelle liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome peut être formée par réaction de couplage avec des alcènes, alcyne, des composés organométalliques ou intramoléculairement par des nucléophiles. Une telle situation apparaît, lorsque le substrat insaturé est un composé bicyclique rigide tel que le norbornène, un alcyne disubstitué ou en version intramoléculaire une double liaison 2,2-disubstituée. Différentes réactions de couplage, ayant été mises au point sur le norbornène en phase homogène par plusieurs groupes dans les années 80, ont été récemment adap-

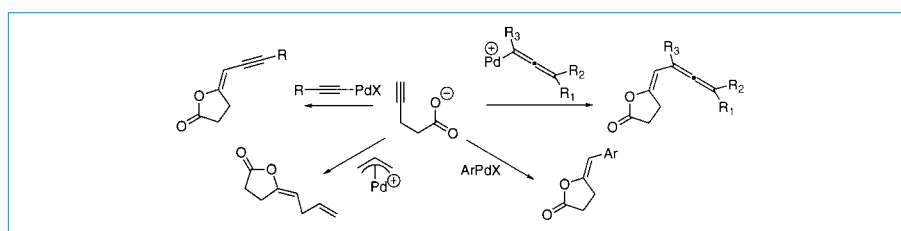


Figure 3.

tées en phase solide pour la synthèse de dérivés du tropane [10] (figure 4). Cet exemple montre que la transposition de réactions multi-composants peut poser d'énormes problèmes aux chimistes organiciens, les nouvelles conditions expérimentales laissant apparaître des réactions de couplage compétitives entre les différents partenaires. Le succès de cette réaction tandem est donc ici limité par le fait que l'intermédiaire organopalladié doit être isolé avant d'être remis en réaction avec le troisième composant.

De nombreux composés hétérocycliques ont pu cependant être obtenus sur phase solide lorsque la réaction de Heck est effectuée en présence de dérivés acétyléniques [11] ou de composés éthyléniques en version intramoléculaire [12] (figure 4).

Des réactions tandem peuvent également être réalisées lorsque la réaction de Heck est appliquée à des systèmes polyinsaturés. Cette réaction conduit à la formation d'intermédiaires π -allyliques qui peuvent ensuite être piégés intra- ou intermoléculairement par divers nucléophiles. De très nombreuses réactions multi-composants basées sur ce principe ont été réalisées en phase homogène ; certaines d'entre elles, transposées sur phase solide, ont récemment permis la création de diffé-

rentes bibliothèques d'hétérocycles azotés [13] (figure 5).

On peut également distinguer la remarquable séquence réactionnelle dans laquelle un halogénure d'aryle, un bicyclopropylidène et un diéophile réagissent sélectivement dans une réaction domino Heck-Diels-Alder. Trois liaisons carbone-carbone sont alors formées en une seule opération avec un haut degré de régiosélectivité. Son application en phase solide peut conduire, lors du dégreffage de la résine, à la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone [14] (figure 5).

Réaction en cascade de « type Wacker »

De nombreux hétérocycles de structures très variées ont été récemment synthétisés par cette méthode en phase homogène et l'application en phase solide d'une synthèse d'indoles trisubstitués a été récemment développée [15] (figure 6).

Une série de composés tétrahydrofuraniques hautement fonctionnalisés a été également récemment atteinte par une nouvelle réaction tandem mettant en jeu trois composants commerciaux ou aisément accessibles. Cette nouvelle approche s'appuie sur la création en

une seule étape d'une liaison O-C et de deux liaisons C-C par l'addition de type Michael d'un alcoolate allylique sur un arylidène (ou alkylidène) malonate, suivie, *in situ*, d'une carbocyclisation palladocatalysée de type Wacker [16]. Cette réaction nécessitait cependant l'ajout au pousse-seringue de l'alcoolate sur le mélange des deux autres partenaires afin d'éviter des réactions secondaires. Cependant, lorsque l'alcool allylique est remplacé par son homologue acétylénique, l'alcoolate, l'accepteur de Michael et l'halogénure aryle peuvent être ajoutés ensemble. Cette réaction a été transposée sur phase solide mais elle n'a cependant pas un caractère général. En conséquence, une optimisation des conditions réactionnelles a été entreprise en phase liquide : les trois composants ont pu être ajoutés en quantité équimoléculaire et mis en réaction simultanément. Dans la plupart des cas étudiés, une conversion pratiquement totale de ces trois réactifs en le produit furanique ont simplifié les étapes de purification.

Conclusion

La nécessité de créer de nouvelles bibliothèques de molécules pour le secteur biomédical et phytosanitaire est à

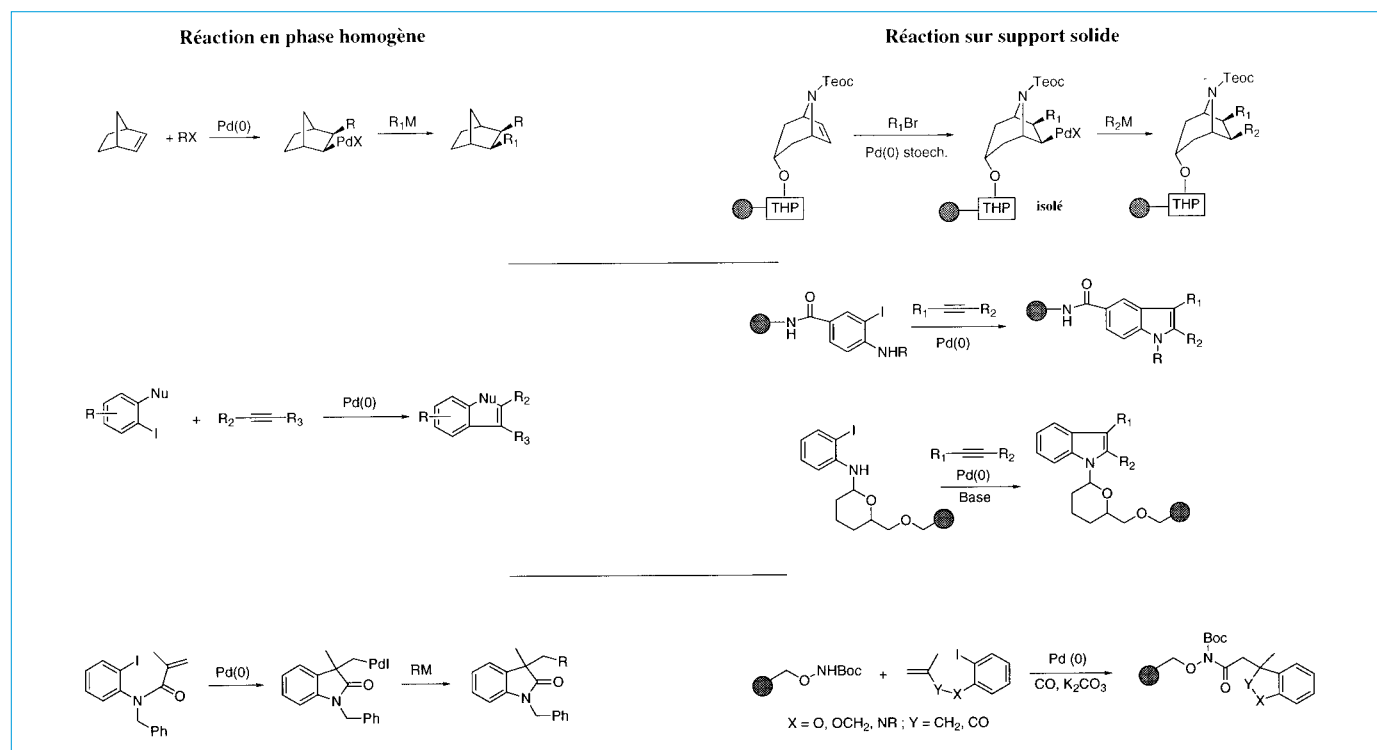


Figure 4.

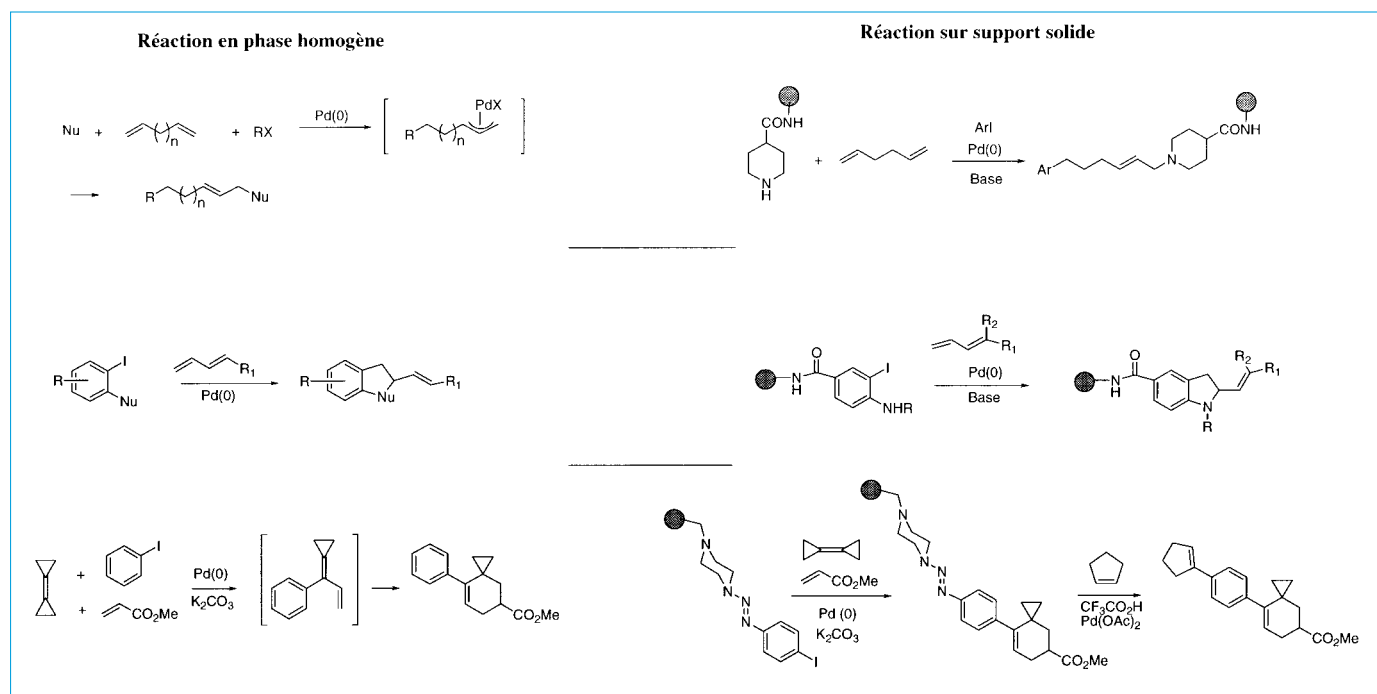


Figure 5.

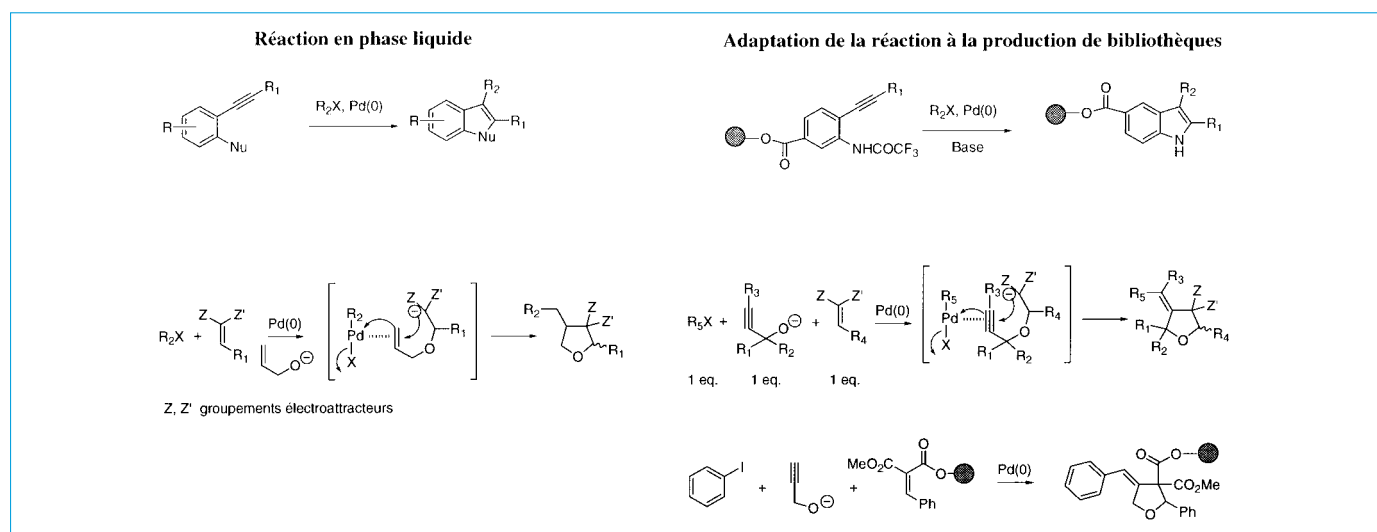


Figure 6.

l'origine du récent essor des réactions tandem et surtout multi-composants. De nouvelles voies d'accès élégantes et astucieuses à des molécules complexes et des synthons multifonctionnels ont ainsi été élaborées prouvant ainsi que la chimie combinatoire pouvait être une source de créativité pour les chimistes organiciens. Cependant, l'application de ces nouvelles méthodologies de synthèse à la production de bibliothèques de molécules est rarement réalisée par ces mêmes chimistes organiciens, peut-être en raison des difficultés souvent rencontrées lors de la transposition sur phase solide. De nouvelles techniques permettant une purification rapide des

produits synthétisés, sans modifier les conditions réactionnelles mises au point en phase homogène, devraient sans doute rapidement voir le jour.

Références

- [1] Hoffmann H.M.R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, p. 1332-1334 ; Tietze L.F., *Chem. Rev.*, **1996**, p. 115-136.
- [2] Clinet J.-C., Dunach E., Vollhardt K.P.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, p. 6710-6712 ; Schubert U., Fischer H., Hofmann P., Weiss K., Dötz K.H., Kreissl F.R., *Transition Metal Carbene Complexes*, Verlag Chemie, Weinheim, **1983**.
- [3] Tsuji J., *Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**.
- [4] Heck R.F., *Palladium reagents in organic synthesis*, Academic Press, New York, **1985**.
- [5] Inoue Y., Itoh Y., Yen J.F., Imaizumi S., *Journal of Molecular Catalysis*, **1990**, *60*, L1-L3 ; Balme G., Bouyssi D., *Tetrahedron*, **1994**, p. 403-414 ; Cavicchioli M., Decortiat S., Bouyssi D., Gore J., Balme G., *Tetrahedron*, **1996**, p. 11463-11478 ; Cacchi S., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, p. 42-64.
- [6] Abelman M.M., Overman L.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, p. 2328-2329 ; Burns B., Grigg R., Ratanakul P., Sridharan V., Stevenson P., Sukirthalingam S., Worakun T., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, p. 5565-5568.
- [7] Tsuda T., Ohashi Y., Nagahama N., Sumiya R., Saegusa T., *J. Org. Chem.*, **1988**, p.2650-2653 ; Arcadi A., Burini A., Cacchi S., Delmastro M., Marinelli F.,

- Pietroni B.R., *J. Org. Chem.*, **1992**, p. 976-982 ; Bouyssi D., Gore J., Balme G., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, p. 2811-2814 ; Bouyssi D., Gore J., Balme G., Louis D., Wallach J., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, p. 3129-3130.
- [8] Brown A.R., Hermkens P.H.H., Ottenheijm H.C.J., Rees D.C., *Synlett*, **1998**, p. 817-827 ; Booth S., Hermkens P.H.H., Ottenheijm H.C.J., Rees D.C., *Tetrahedron Report 476, Tetrahedron*, **1998**, p. 15385-15443.
- [9] Walters M.A., *Chemtracts-Organic Chemistry*, **1998**, p. 1013-1024 ; Hori M., Janda K.D., *J. Org. Chem.*, **1998**, p. 889-894 ; Booth R.J., Hodges J.C., *Acc. Chem. Res.*, **1999**, p. 18-26.
- [10] Kosugi M., Tamura H., Sano H., Migita T., *Tetrahedron*, **1989**, p.961-967 ; Koh J.S., Ellman J.A., *J. Org. Chem.*, **1996**, p. 4494-4495.
- [11] Larock R.C., Yum E.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, p. 6689-6690 ; Smith A.L., Stevenson G.I., Swain C.J., Castro J.L., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, p. 8317-8320 ; Zhang H-C., Brumfield K.K., Maryanoff B.E., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, p. 2439-2442.
- [12] Burns B., Grigg R., Sridharan V., Stevenson P., Sukirthalingam S., Worakun T., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, p. 1135-1138 ; Grigg R., Major J.P., Martin F.M., Whittaker M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, p. 7709-7711.
- [13] Larock R.C., Berrios-Pena N., Narayanan K., *J. Org. Chem.*, **1990**, p. 3447-3450 ; Wang Y., Huang T-N., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, p. 9605-9608 ; Wang Y., Huang T-N., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, p. 5837-5840.
- [14] Brase S., De Meijere A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, p. 2545-2547 ; De Meijere A., Nüske H., Es-Sayed M., Labahn T., Schroen M., Bräse S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, p. 3669-3672.
- [15] Arcadi A., Cacchi S., Marinelli F., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, p. 3915-3918 ; Collini M.D., Ellingboe J.W., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, p. 7963-7966.
- [16] Cavicchioli M., Sixdenier E., Derrey A., Bouyssi D., Balme G., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, p. 1763-1766.